



UNIVERSIDAD VIÑA DEL MAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ODONTOLOGÍA

**USO DE PRÓTESIS REMOVIBLE EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON
BIFOSFONATOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Tesis para optar al título profesional de cirujano dentista

Autores: José Moraga Sanzana

Paula Villaleiva Soto

Docente guía: Dra. Alejandra Rivera Urrutia

Junio, 2021

Viña del Mar, Chile

AGRADECIMIENTOS

Las etapas de la vida nos enseñan con altos y bajos y son esas circunstancias las que nos forjan como seres humanos. En esta trayectoria hay personas que han estado incansablemente y que con una palabra de aliento, consejo o una sonrisa han estado presentes para sacar ese potencial y entereza que muchas veces se ve difuso pero que siempre ha estado ahí. Y es a ese grupo de personas que se me hace necesario agradecer.

En primera instancia, quiero dar las gracias a mis padres por ser el pilar fundamental a lo largo de este camino, sin ellos nada de esto hubiese sido posible. Con su gran amor, esfuerzo y entrega, me han dado todas las herramientas para ser quien soy.

A los docentes y en particular a la docente guía por su constante preocupación, orientación y tutela, ya que ha manifestado una gran vocación por la enseñanza, encauzada en el respeto y en el beneficio al estudiante para llegar a ser un gran profesional.

A mis amigas y amigos por el apoyo incondicional y las anécdotas vivenciadas.

Y finalmente a mí, por haber persistido e insistido. El camino no fue fácil, pero pertenece a mi historia que forma parte indiscutible del hoy y que da lugar a lo que será el mañana.

Por ello,

“Nunca, nunca, nunca te rindas” (Winston S. Churchill).

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1. EL HUESO	10
2.1.1. Hueso compacto	11
2.1.2. Hueso esponjoso	11
2.1.3. Fisiología del hueso	11
2.2. BIFOSFONATOS	14
2.2.1. Definición de bifosfonatos	14
2.2.2. Clasificación de los bifosfonatos	14
2.2.3. Mecanismo de acción de los bifosfonatos	16
2.2.4. Acción antirresortiva	17
2.2.5. Acción antiangiogénica	18
2.2.6. Patologías en las que se indican	18
2.3. OSTEONECROSIS	19
2.4. BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES	21
2.4.1. Estadios clínicos de la ONMB	23
2.4.2. Tratamiento según estadio	25
2.5. PRÓTESIS DENTALES	26
2.5.1. Tipos de prótesis removibles	26
2.6. CONSIDERACIONES EN LA INDICACIÓN DE PRÓTESIS REMOVIBLE PARA EL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS	28
2.6.1. Rol del odontólogo general en pacientes en tratamiento con bifosfonatos	28
2.6.2. Manejo odontológico del paciente con ONM	29
2.6.3. Esquema de medicamentos a utilizar según el caso de ONM	29
2.6.4. Potenciales medidas preventivas previas a la iniciación de la terapia con BF endovenosa	30
2.7. Problema de Investigación	31
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	33
IV. OBJETIVOS	34
4.1. Objetivo general	34
4.2. Objetivos específicos	34
V. MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
5.1. Diseño metodológico	35
5.2. Muestra/Universo	35
5.3. Criterios de inclusión	35
5.4. Criterios de exclusión	35
5.5. Recolección de datos	36
5.6. Variables	36
5.7. Bases de datos consultadas	37
5.8. Descriptores	37
5.9. Estrategias de búsqueda	37
5.10. Selección de artículos	37
5.11. Evaluación de la calidad de los estudios	39
VI. RESULTADOS	40
VII. DISCUSIÓN	46
VIII. CONCLUSIÓN	48

IX. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS	49
X. BIBLIOGRAFÍA	50
XI. ANEXOS.....	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2-1. Formación de osteoclasto.....	12
Figura 2-2. Liberación de ácido clorhídrico.....	13
Figura 2-3. Inducción de síntesis de osteoblastos.....	13
Figura 2-4. Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos.....	14
Figura 2-5. Osteonecrosis con antecedentes de ingesta de risedronato.....	22
Figura 2-6. Estadio I.....	23
Figura 2-7. Estadio II.....	23
Figura 2-8. Estadio III.....	24
Figura 2-9. Radiografía panorámica de estadio III.....	24

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema prisma 5-1. Criterios y números de selección de artículos.....	38
---	-----------

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 6-1. Porcentaje de riesgo de ONMB en pacientes con osteoporosis que consumen BF por vía oral.....	39
Gráfico 6-2. Porcentaje de biodisponibilidad, según vía de administración.....	40
Gráfico 6-3. Porcentaje de casos con osteonecrosis maxilar, según vía de administración.....	40
Gráfico 6-4. Incidencia de la relación entre el uso de prótesis dental y la aparición de ONMB.....	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 5-1. Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios.....	39
Tabla 6-1. Resumen de signos, síntomas y tratamiento según estadio.....	43
Tabla 6-2. Cuadro comparativo de estudios realizados en pacientes con ONM.....	44
Tabla 11-1. Tabla utilizada para recolección de datos.....	54

RESUMEN

- **Objetivo:** realizar una revisión sistemática de tipo exploratoria sobre recomendaciones para el tratamiento de prótesis removible en pacientes que estén o hayan sido sometidos a tratamiento farmacológico con bifosfonato.
- **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos tales como *PubMed, Scielo, Medline, Google Academic, Cochrane library, Science Direct* y *LILACS*, entre los años 2005 y 2019, concerniente a pacientes con problemas óseos que estén o hayan estado bajo medicación con bifosfonatos y hayan presentado secundariamente osteonecrosis de los maxilares. Estos pacientes igualmente deben ser portadores de prótesis removible. La selección de artículos en detalle fue realizada por 2 participantes independientes con la colaboración de un tercero. Hubo una recopilación de 3.802 artículos, de los cuales 35 fueron elegidos.
- **Resultados y discusión:** de estos 35 artículos seleccionados, se puede destacar que la vía de administración de bifosfonatos que más produce osteonecrosis de los maxilares es la intravenosa, en comparación con la vía oral que presenta un porcentaje mucho menor, también relacionado a su biodisponibilidad. La osteonecrosis del maxilar se da con mayor frecuencia en mandíbula que en maxilar, pero puede afectar a ambos maxilares. No obstante, los estudios han demostrado que el uso de prótesis removible en pacientes que consumen o han estado en tratamiento con bifosfonatos pueden presentar osteonecrosis a causa de una mala elaboración o desajuste de esta, en conjunto con defectos en la mucosa y exostosis que acrecientan la posibilidad de generar esta afección. La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) ha generado un protocolo de tratamiento según el estadio en que se encuentre la progresión de la enfermedad.
- **Conclusiones:** la evidencia actual es extensa en cuanto a bifosfonatos y osteonecrosis se refiere. Sin embargo, aunque se han instituido medidas de prevención y tratamientos para la osteonecrosis, no hay un protocolo estandarizado para pacientes que están con tratamiento rehabilitador en base a prótesis removible.

Palabras claves: bifosfonatos, osteonecrosis de los maxilares, prótesis removible, osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonato.

I. INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos antiguamente llamados difosfonatos fueron creados a principio del siglo XIX en Alemania con la finalidad de prevenir depósitos industriales de carbonato cálcico en las chimeneas. Posteriormente, en el siglo XX se utilizaron como agentes corrosivos y antisarro. Ya llegados a 1960, se usaron con propósitos terapéuticos, puesto que se observó que disminuían la velocidad de disolución de los cristales óseos (Giribone y Catagnetto, 2013).

En la actualidad, estos fármacos están indicados para el tratamiento de patologías óseas, tal es el caso de la osteoporosis que se caracteriza por una disminución de la masa y deterioro de la microarquitectura ósea que produce fragilidad en los huesos y un aumento del riesgo de fractura (Espinosa y Cristina, 2018). Además, son administrados para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, enfermedad de Paget, lesiones osteolíticas del mieloma múltiple y en metástasis ósea (Giribone y Catagnetto, 2013). Es decir, que por diversos mecanismos de acción estos medicamentos reducirán la reabsorción ósea.

De la misma forma, su prolongado uso y estudios recientes han revelado su notoria efectividad, pero también traen consigo efectos adversos de los cuales, la osteonecrosis se puede manifestar con mayor frecuencia.

La osteonecrosis es la falta de flujo sanguíneo que hace que el hueso se deteriore más rápido de lo que el cuerpo puede regenerar (Mallya y Tetradis, 2018).

En el ámbito odontológico se destaca la osteonecrosis de los maxilares por la aparición de hueso expuesto y necrótico en maxilar y mandíbula posterior a una extracción dental o por úlceras, generalmente producidas por el asentamiento de prótesis dentales (Fernández et al., 2015).

Para el odontólogo, es de vital importancia tener conocimiento del mecanismo de acción, interacción, secuelas, protocolo de prevención y/o posibilidades de tratamiento para la osteonecrosis maxilar producida por los bifosfonatos; ya que debe estar capacitado para realizar un buen tratamiento y, por ende una adecuada rehabilitación oral.

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar la posibilidad de tratamiento rehabilitador de prótesis removible, sean éstas parciales o totales en pacientes que estén bajo tratamiento farmacológico con bifosfonatos o tengan antecedentes de que lo hayan recibido, debido a su efecto perdurable en el tiempo.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. EL HUESO

El hueso o tejido óseo está constituido por una matriz, en la que se encuentran células dispersas. La matriz está constituida por 25% de agua, 25% de proteínas y 50% de sales minerales. Además, hay cuatro tipos de células:

1. Células osteoprogenitoras: son células no especializadas derivadas del mesénquima, (tejido del que se derivan todos los tejidos conectivos). Algunas células osteoprogenitoras se pueden encontrar en la capa interna del periostio, en el endostio y en los canales del hueso que contienen los vasos sanguíneos. A partir de ellas se generan los osteoblastos y los osteocitos.

2. Osteoblastos: son células que forman el tejido óseo, pero que han perdido la capacidad de dividirse por mitosis. Segregan colágeno y otros materiales utilizados para la construcción del hueso. Se encuentran en las superficies óseas y, a medida que segregan los materiales de la matriz ósea, ésta los va envolviendo, convirtiéndolos en osteocitos.

3. Osteocitos: son células óseas maduras derivadas de los osteoblastos, que constituyen la mayor parte del tejido óseo. Al igual que los osteoblastos han perdido la capacidad de dividirse. Los osteocitos no segregan materiales de la matriz ósea y su función es mantener las actividades celulares del tejido óseo como el intercambio de nutrientes y productos de desecho.

4. Osteoclastos: son células derivadas de monocitos circulantes que se asientan sobre la superficie del hueso y proceden a la destrucción de la matriz ósea (resorción ósea). Las sales minerales más abundantes son: la hidroxapatita (fosfato tricálcico) y carbonato cálcico. En menores cantidades hay hidróxido de magnesio, cloruro y sulfato magnésico. Estas sales minerales se depositan por cristalización en el entramado formado por las fibras de colágeno, durante el proceso de calcificación o mineralización. El hueso no es totalmente sólido, sino que tiene espacios entre sus componentes, que forman pequeños canales por donde circulan los vasos sanguíneos encargados del intercambio de nutrientes (Torres, 2012).

2.1.1. Hueso compacto

Constituye la mayor parte de la diáfisis de los huesos largos así como de la parte externa de todos los huesos del cuerpo. El hueso compacto constituye una protección y un soporte. Tiene una estructura de láminas o anillos concéntricos alrededor de canales centrales llamados canales de Havers que se extienden longitudinalmente. Los canales de Havers están conectados con otros canales llamados canales de Volkmann que perforan el periostio. Ambos canales son utilizados por los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios para extenderse por el hueso. Entre las láminas concéntricas de matriz mineralizada hay pequeños orificios o lagunas donde se encuentran los osteocitos. Para que estas células puedan intercambiar nutrientes con el líquido intersticial, cada laguna dispone de una serie de canalículos por donde se extienden prolongaciones de los osteocitos. Los canalículos están conectados entre sí y, eventualmente con los canales de Havers. El conjunto de un canal central, las láminas concéntricas que lo rodean, las lagunas, los canalículos y osteocitos en ellas incluido, recibe el nombre de osteón o sistema de Havers. Las restantes láminas entre osteones se llaman láminas intersticiales (Torres, 2012).

2.1.2. Hueso esponjoso

A diferencia del hueso compacto, el hueso esponjoso no contiene osteones, sino que las láminas intersticiales están dispuestas de forma irregular formando unos tabiques o placas llamadas trabéculas. Estos tabiques forman una estructura esponjosa dejando huecos que están llenos de la médula ósea roja. Dentro de las trabéculas están los osteocitos que yacen en sus lagunas con canalículos que irradian desde las mismas. En este caso, los vasos sanguíneos penetran directamente en el hueso esponjoso y permiten el intercambio de nutrientes con los osteocitos. El hueso esponjoso es el principal constituyente de las epífisis de los huesos largos y del interior de la mayor parte de los huesos (Torres, 2012).

2.1.3. Fisiología del hueso

El hueso es un tejido conectivo altamente especializado que se renueva frecuentemente. El remodelado óseo es un sistema en el cual los huesos cambian su estructura general en respuestas fisiológicas o fuerzas mecánicas, dando lugar a un cambio morfológico por la respuesta adaptativa al estrés y manteniendo el equilibrio de los minerales que lo conforman. Las células que actúan en este proceso son: osteoblastos y osteoclastos, las cuales llevan a cabo secuencialmente la modelación de viejo a nuevo hueso.

El sistema de remodelación ósea está compuesto de varias fases: activación, reabsorción y formación. El proceso requiere de recolección y activación de osteoclastos, que provienen de la

célula madre hematopoyética de la médula ósea roja, que pasa de células mononucleares a multinucleadas por medio de factores de transcripción (figura 2-1).

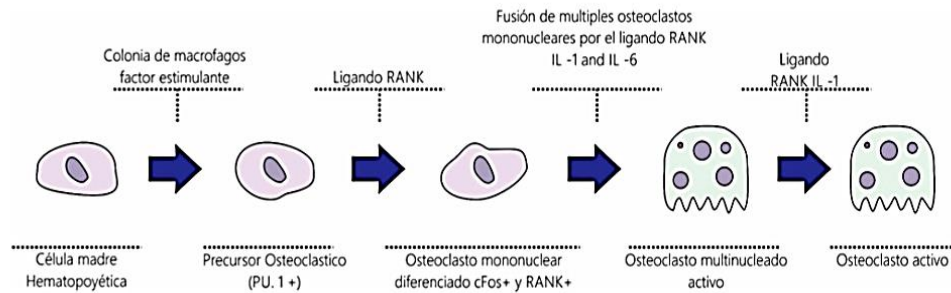


Figura 2-1: Formación de osteoclasto (Cortés Motta, M. C. y Fernández Grisales, R., 2016).

Las células que se encuentran en la superficie ósea junto con las células mononucleares emanadas al torrente por medio de las IL-1, IL6 y los RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kb) se fusionan y forman a los osteoclastos multinucleados. La degradación ósea, incentivada por los osteoclastos, dura en promedio de 2 a 4 semanas por cada ciclo de remodelación. La activación de todo el proceso está dada por la hormona parotídea y los RANKL, que dan resultado a la exposición de ácido clorhídrico (HCl) en el medio óseo, disminuye los niveles de pH a una concentración menor a 1 (figura 2-2), provoca una desmineralización de los cristales de hidroxapatita y descompone la matriz orgánica que es en un 99% colágeno por medio de las enzimas colagenasas, dejando lagunas en el trabeculado óseo; y dando paso a la renovación ósea, donde los osteoclastos promueven la proliferación y formación de osteoblastos que sintetizan una nueva matriz orgánica de colágeno (figura 2-3).

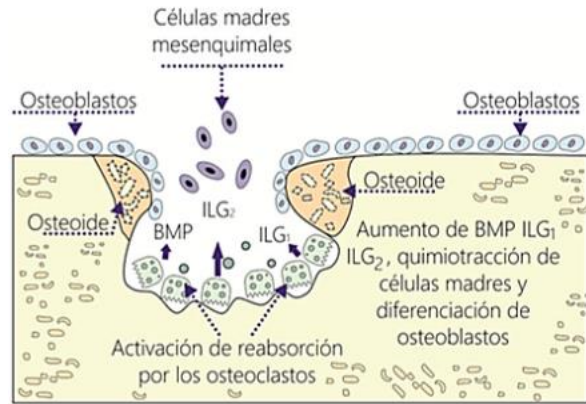
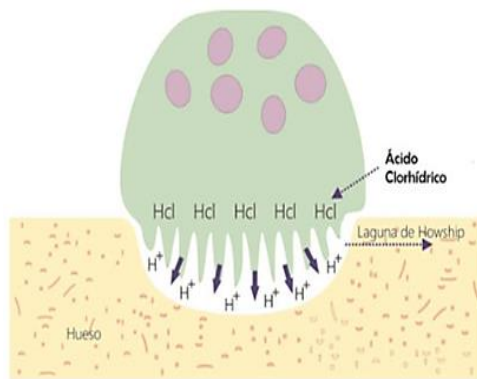


Figura 2-2: Liberación de ácido clorhídrico. **Figura 2-3:** Inducción de síntesis de osteoblastos.

(Cortés Motta, M. C. y Fernández Grisales, R., 2016)

La formación de hueso tarda aproximadamente 4 a 6 meses y es controlada por los osteoblastos que desarrollan la osteoprotegerina (OPG). La OPG es una proteína inhibidora de la función de los osteoclastos, la cual está en constante competencia con las proteínas estimulantes de los conocidos RANKL para evitar la unión con el receptor de membrana (RANK) del osteoclasto, impidiendo la resorción ósea y manteniendo el equilibrio óseo (Cortés Motta y Fernández Grisales, 2016).

2.2. BIFOSFONATOS

2.2.1. Definición de bifosfonatos

Los bifosfonatos (BF) son análogos no metabolizados del pirofosfato e integran una familia de medicamentos, cuya acción principal es la inhibición de la reabsorción ósea al disminuir la acción de los osteoclastos y remodelación del hueso (Díaz Reverand et al., 2018).

Son compuestos que tienen una alta y selectiva captación como retención a nivel óseo, pero baja absorción intestinal, ya que el 80% es eliminado por el riñón y el 20% es captado por el hueso (Martínez Rodríguez et al., 2015).

2.2.2. Clasificación de los bifosfonatos

Los BF difieren del pirofosfato por reemplazar el oxígeno central por un átomo de carbono (figura 2-4). Esta estructura les proporciona resistencia a la hidrólisis enzimática y les proporciona la propiedad de fijarse a la superficie de los cristales de hidroxiapatita manteniendo una unión eficaz a la superficie mineral ósea (Martínez Rodríguez et al., 2015).

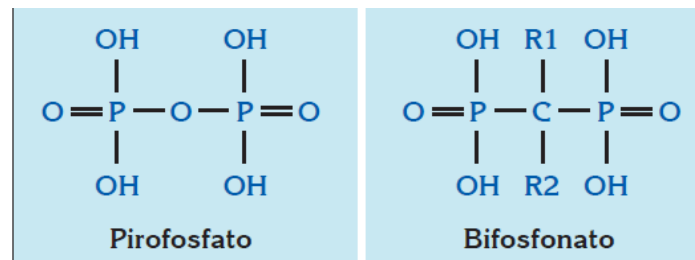


Figura 2-4: Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos (Martínez Rodríguez, Rubio Alonso, Leco Berrocal, Barona Dorado y Martínez González, 2015).

Los distintos tipos de BF se diferencian por los componentes de las cadenas R1 y R2, lo que contribuye en su potencia.

Se clasifican en:

- Nitrogenados o aminados (alendronato, risedronato, pamidronato, ácido zoledrónico, ibandronato).
- No nitrogenados o no aminados (etidronato, tiludronato, clodronato) (Giribone y Catagnetto, 2013).

En el presente, se utilizan en la práctica clínica los nitrogenados, porque poseen una actividad más potente. Según Rivas Béjar y Cedillo, Félix, en el año 2017, los BF más usados son: etidronato, risedronato, alendronato, tiludronato, ibandronato, ácido zoledrónico.

Estos BF pueden ser administrados por vía oral o intravenosa. Por lo general, por vía oral son administrados en las deficiencias óseas y osteoporosis (dosis diaria o semanalmente), a diferencia de cuando es un padecimiento maligno, que se administra de forma intravenosa (anualmente o mensualmente), cuya potencia es 30 o 40 veces más potente que los orales, ya que se absorbe relativamente mal por lo que su biodisponibilidad oral es menor al 2% en disconformidad con su contraparte (Martínez Rodríguez et al., 2015).

Es importante recalcar que la vida media de los BF en la sangre es de corta duración y fluctúa entre los 30 minutos y 2 horas. Sin embargo, una vez que han sido absorbidos por el organismo pueden permanecer durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos, de modo que influye el índice de recambio celular en su liberación (Vidal y Medina, 2011).

2.2.3. Mecanismo de acción de los bifosfonatos

Los bifosfonatos reducen el recambio óseo, disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Cuando empieza la resorción del hueso, el bifosfonato es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para llevar a cabo la resorción ósea (Vidal y Medina, 2011).

Los mecanismos de acción de los BF son los siguientes:

1. Inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica.
2. Inducción de los osteoblastos a segregar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos.
3. Inducción de apoptosis en los osteoclastos (“muerte celular programada”).
4. Prevención de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica, evitando la liberación del contenido celular y sus efectos.
5. Efecto antiangiogénico que reduce el factor de crecimiento endotelial (EGF), lo que puede ser insuficiente en situaciones de curación y/o infección.

Igualmente, presentan propiedades antitumorales: inhibición de la proliferación y la adhesión de las células tumorales al tejido óseo, invasión de las células tumorales, inducción de apoptosis en varias líneas celulares malignas e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz (Giribone y Catagnetto, 2013).

2.2.4. Acción antirresortiva

Las células en el estroma osteoblástico, que están incluidas en la función y diferenciación osteoclástica por medio del contacto célula-célula, expresan en sus membranas el ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-beta que es un miembro de la superfamilia de ligandos del TNF (factor de necrosis tumoral). Por otro lado, RANK-L que estimula la supervivencia, diferenciación y fusión de los precursores de osteoclastos activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Esta acción posibilita la expansión de la masa osteoclástica para formar espacios con resorción ósea.

Entonces, el RANK-L al unirse a su receptor del activador del factor nuclear kappa-beta que es RANK, expresado en las membranas de osteoclastos, impulsa una serie de eventos que llevan a la activación y diferenciación de los osteoclastos, pero requiere de la presencia de un factor estimulador de colonias tipo 1 en el microambiente óseo (CSF-1) para lograr la expansión osteoclástica.

Los osteoblastos producen la proteína osteoprotegerina (OPG) que cuando se interpone entre RANK-L y RANK obstaculiza la diferenciación y activación de los osteoclastos y evita la expansión e induce la apoptosis de osteoclastos maduros. El balance entre RANK-L y OPG tiene un papel importante en la remodelación ósea y las señales que colaboran a la expresión de RANK-L afectan la síntesis de OPG.

El aumento de RANK-L/OPG estimula la fusión de las células precursoras de osteoclastos, diferenciación y supervivencia, así como acciona los osteoclastos maduros y forma sitios de resorción ósea, a su vez que propaga la masa osteoclástica (Pérez, 2018).

Los BF deterioran la expresión del RANK-L, lo que lleva a la desactivación osteoclástica, reduciendo la incidencia de fractura en el primer año de tratamiento.

2.2.5. Acción antiangiogénica

La angiogénesis implica migración y proliferación de CE (células endoteliales) y del músculo liso, y estimulación de la MEC (matriz extracelular) para atraer pericitos en la periferia de los vasos sanguíneos y macrófagos.

La formación de endostatinas tisulares y BF concluye en daño a la MEC que provoca la acumulación de estos antirresortivos sintéticos. Entonces, las endostatinas bloquean la angiogénesis al inhibir la migración de CE y es de relevancia el traslado y proliferación de estas células para el aumento de la vascularidad (Pérez, 2018).

2.2.6. Patologías en las que se indican

Estos bifosfonatos se utilizan en patologías como osteoporosis postmenopáusia, cáncer de mama, próstata y pulmón, hipercalcemia maligna, metástasis óseas, lesiones líticas en el contexto de mieloma múltiple y enfermedad de Paget (Fernández et al., 2018). También, se indican como agentes terapéuticos en casos de osificación heterotópica y calcificación distrófica, dados los efectos en experimentación en animales sobre la prevención de calcificaciones renales, aórticas y dérmicas inducidas por alta dosis de vitamina D o por calcificación periarticular en la artritis experimental. De manera complementaria, se ha comprobado su utilidad en el síndrome de la distrofia simpática refleja, en la osteoartritis y en enfermedades del metabolismo óseo hereditario que incorpora la osteogénesis imperfecta, osteopatía hipertrófica, mastocitosis sistémica, displasia fibrosa, hiperostosis esternocostoclavicular y enfermedad de Gaucher (Martínez Rodríguez et al., 2015).

2.3. OSTEONECROSIS

La osteonecrosis también conocida como necrosis avascular es la muerte de un segmento de hueso por un aporte sanguíneo insuficiente que se caracteriza por un proceso complejo de reabsorción y formación ósea (Shah et al., 2015).

Este trastorno puede ser causado por un traumatismo o bien producirse espontáneamente.

El diagnóstico se basa en los síntomas, en los factores personales de riesgo de necrosis y en los resultados de las radiografías y la resonancia magnética. Otros signos y síntomas, que pueden o no estar presentes en ONM (osteonecrosis de los maxilares) son: dolor, inflamación, parestesia, supuración, ulceraciones de tejido blando, fístulas intra o extraorales y pérdida de dientes (Romo Ormazábal et al., 2013).

Se pueden realizar varios procedimientos quirúrgicos si el tratamiento con medidas no quirúrgicas (como reposo, fisioterapia y analgésicos) no consigue aliviar los síntomas.

Cada año en los Estados Unidos, alrededor de 20.000 personas desarrollan una osteonecrosis. La cadera es la articulación más comúnmente afectada, seguida de la rodilla y el hombro. La muñeca y el tobillo se afectan con menos frecuencia. Sin embargo, a nivel oral la osteonecrosis es un trastorno que afecta únicamente a los huesos maxilares (Goodman, 2019).

Entre los factores de riesgo destacan: diagnóstico de cáncer (especialmente el de mama), el tratamiento paralelo con quimioterapia, radioterapia y corticoides, presencia de anemia o alteración en la coagulación (Vidal y Medina, 2011).

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) ha declarado que un paciente con diagnóstico de osteonecrosis debe haber recibido antirresortivos o antiangiogénicos intravenosos u orales, sin antecedentes de radioterapia a nivel cervicofacial o enfermedad metastásica en los maxilares y presentado una lesión ulcerada en la mucosa intraoral o fístula extraoral, con exposición ósea del maxilar o de la mandíbula de más de ocho semanas de evolución (Anguiano et al., 2018).

Los primeros casos de ONM fueron registrados entre los años 2003 y 2004. A la fecha se hace incuestionable que el incremento de los casos descritos en la bibliografía tiene directa relación con los bifosfonatos.

La prevalencia de la ONM relacionada con la administración de bifosfonatos orales es baja (entre 0,01% y 0,06%), mientras que la incidencia de la ONM en pacientes con enfermedades malignas que recibieron bifosfonatos intravenosos es más alta (3 a 6%).

En las lesiones por ONM se han encontrado bacterias atípicas de la flora bucal normal en sujetos de control, además, en reportes histopatológicos de lesiones por ONM han encontrado colonias activas de *actinomyces* y células inflamatorias en superficies óseas expuestas (Béjar y Félix, 2017).

2.4. BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

La *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)* define a la ONMB (osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonato) como un área de hueso expuesto en la región buco-maxilar que persiste durante más de 8 semanas después de su identificación, en un paciente que está o estuvo recibiendo tratamiento con BF y en ausencia de radiación previa en la región craneofacial (Giribone y Catagnetto, 2013).

La aparición de la ONM suele manifestarse entre 4 meses y 6 años de iniciado el tratamiento con bifosfonatos. En cuanto a los bifosfonatos orales el tiempo medio de consumo corresponde a 5,6 años en un rango general de 3,3 a 10,2 años. En comparación a la administración intravenosa, cuyo tiempo de exposición se reduce a menos de un año, como es el caso del ácido zoledrónico que es de 9,3 meses y el pamidrónico en 14,1 meses (Vidal y Medina, 2011).

Los maxilares son más susceptibles, debido a que la tasa de recambio del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos. Además, en la mandíbula la tasa de recambio en el proceso alveolar es 2 veces mayor que en la zona del conducto mandibular y 3 a 5 veces mayor que en la basal. Estudios indican que en la mandíbula la tasa de remodelado puede alcanzar el 40% cada año, lo que lo hace más sensible a su acción.

Por ende y de acuerdo con un estudio realizado por Woo et al. en donde se revisaron 386 casos, se demostró que la osteonecrosis es más frecuente en la mandíbula (65%) que en el maxilar (26%), pero puede afectar simultáneamente a ambos maxilares (9%) (Béjar y Félix, 2017).

La patogenia de la ONM (osteonecrosis maxilar) se desconoce, pero al parecer se basa en la acción de los bifosfonatos sobre el metabolismo del calcio/fósforo y los osteoblastos, que indirectamente inhibe la neoangiogénesis ósea y lesiona el endotelio de los pequeños vasos. Los maxilares están sometidos a un estrés constante, se producen microfracturas y el hueso se vuelve quebradizo e incapaz de reparar estas microfracturas. Si, además, estas microfracturas se exponen al medio oral (como en el caso de una exodoncia) son infectadas por la flora bacteriana y evolucionan a una osteomielitis que destruye el hueso.

La presentación clínica más común es hueso expuesto con dolor, aunque puede que sea asintomático por meses hasta que haya infección o algún trauma. Esto progresa de tal manera que puede observarse algún secuestro óseo. Radiográficamente se observa inicialmente ensanchamiento del ligamento periodontal y esclerosis de la lámina dura; con el tiempo se observan áreas óseas moteadas y formación de un secuestro óseo (figura 2-5) (Béjar y Félix, 2017).

A nivel radiográfico se puede observar alteración trabecular, esclerosis, formación de secuestros, erosión del hueso cortical y hueso nuevo perióstico. El TAC (tomografía axial computarizada) proporciona detalles del espesor de corteza, integridad y afectación de la médula ósea y la densidad del hueso esponjoso e irregularidades tras la extracción dental (Anguiano et al., 2018).

A)



B)

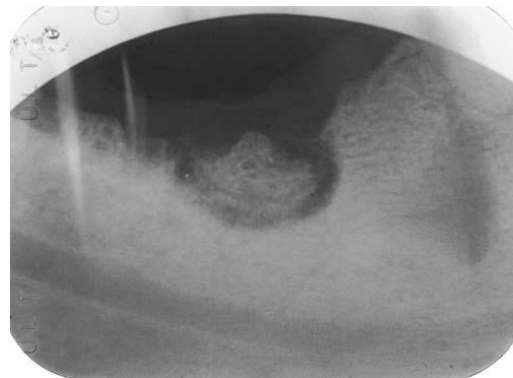


Figura 2-5: Osteonecrosis con antecedentes de ingesta de risedronato.

A) En la primera imagen se observa exposición ósea con supuración.

B) En la imagen radiográfica se observa secuestro óseo.

(Martínez Rodríguez, N.; Rubio Alonso, L. J.; Leco Berrocal, I.; Barona Dorado, C. y Martínez González, J. M., 2015).

2.4.1. Estadios clínicos de la ONMB

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) clasificó la progresión de las lesiones en 4 estadios o grados, del 0 al 3:

- Estadio 0: En riesgo. No hay evidencia clínica de necrosis ósea. Presenta síntomas, signos y/o hallazgos radiográficos inespecíficos.
- Estadio I: Exposición de hueso necrótico, asintomático y sin signos de infección aguda (figura 2-6).



Figura 2-6: Hueso necrótico expuesto a nivel oral presente en la región del diente 38 de la mandíbula izquierda sin signos de infección, el paciente no experimentaba ningún dolor. La lesión corresponde al estadio I según los criterios de la AAOMS (Otto, S.; Pautke, C.; Van den Wyngaert, T.; Niepel, D. y Schiødt, M., 2018).

- Estadio II: Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y signos de infección (figura 2-7).



Figura 2-7: Las lesiones en estadio II son visibles en ambos lados de la mandíbula y en ambos lados del maxilar. El paciente experimentó dolor y presentaba signos graves de infección, en particular

sangrado, inflamación y halitosis. Las áreas de ONM reflejan las zonas de lesiones preexistentes de periodontitis marginal (Otto, S.; Pautke, C.; Van den Wyngaert, T.; Niepel, D. y Schiødt, M., 2018).

- Estadio III: Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fístula cutánea y evidencia clínica y/o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (fracturas, etc.) (figura 2-8 y 2-9).

(Giribone y Catagnetto, 2013).



Figura 2-8: ONM en estadio III con grandes áreas de exposición ósea y presencia de pus en ambos lados del maxilar, además de formación de fístula oroantral crónica con exudación de pus del seno maxilar en el lado izquierdo. El paciente manifestaba halitosis y pérdida dentaria “espontánea” (probablemente a causa de una periodontitis marginal grave), refirió dificultad para beber y pérdida de líquidos por la nariz por la comunicación oroantral previamente descrita (Otto, S.; Pautke, C.; Van den Wyngaert, T.; Niepel, D. y Schiødt, M., 2018).



Figura 2-9: Radiografía panorámica de estadio III. Se observa pérdida ósea estructural a ambos lados del maxilar y radiopacidades en ambos senos maxilares. Los restos de alvéolos dentales con bordes óseos afilados pueden detectarse a pesar de la pérdida de dientes muchos años antes, lo que indica una fuerte supresión del recambio óseo (Otto, S.; Pautke, C.; Van den Wyngaert, T.; Niepel, D. y Schiødt, M., 2018).

2.4.2. Tratamiento según estadio

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) y *The Journal Of American Dental Association* (JADA) establecieron estrategias de tratamiento para cada estadio de la ONMB:

- Estadio 0: No hay tratamiento indicado; educación e instrucción en higiene oral. Eliminar cualquier causa inflamatoria dental.
- Estadio I: Enjuague bucal (Clorhexidina al 0,12%/3 veces al día). Educación, motivación e instrucción en higiene oral. Seguimiento clínico.
- Estadio II: Enjuague bucal (0,12% de Clorhexidina/3 veces al día). Tratamiento sistémico con antibióticos:
 - Penicilina V-K 500mg/4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección sea controlado.
 - Alérgicos a penicilina o no responde a esta: doxiciclina una vez al día 100mg continuo o hasta que el dolor e infección sea controlado.
 - Levofloxacino 500mg una vez al día durante la fase sintomática.
 - Azitromicina 500mg una vez al día durante la fase sintomática.
 - Educación e instrucción en higiene oral.
 - No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición del hueso.
- Estadio III: Igual manejo del estadio II. Es necesario recesión ósea (alveolectomía) o en casos muy extremos mandibulectomía.

(Cortés-Motta y Fernández-Grisales, 2016).

2.5. PRÓTESIS DENTALES

Una prótesis dental es un elemento artificial destinado a restaurar la anatomía de una o varias piezas dentarias, que restaura también la relación entre los maxilares, a la vez que devuelve la dimensión vertical, y repone los dientes.

El encargado de fabricar estos aparatos o elementos artificiales es el laboratorista quien realiza su trabajo en un laboratorio dental de acuerdo con las indicaciones del odontólogo, que trabaja en clínica.

2.5.1. Tipos de prótesis removibles

Prótesis parcial removible:

La prótesis parcial removible se define como un aparato protésico removible que reemplaza artificialmente dientes en un paciente edéntulo parcial de uno o ambos arcos dentales. Kaiser también la define como una estructura metálica fundida que soporta dientes artificiales.

Los elementos que constituyen una prótesis parcial removible son: los apoyos, los retenedores, los conectores mayores, los conectores menores, las retenciones para las bases acrílicas y la extensión de las bases.

Prótesis totales:

Según el glosario de términos prostodónticos, la prótesis total o dentadura completa reemplaza la dentición completa y las estructuras asociadas del maxilar o la mandíbula. También llamada prótesis total removible completa.

Con frecuencia más del 50% de las personas mayores de 60 años son edéntulos totales, y para su rehabilitación requieren prótesis funcionales, estéticas y estables que permitan recuperar la fonética, la capacidad masticatoria y, por consiguiente, mantener su actividad social. Por lo cual se hace indispensable tener claros los objetivos de la rehabilitación con prótesis total (Guía de atención en rehabilitación oral, 2013), como son:

- Reemplazar los tejidos perdidos, en busca de restablecer el equilibrio del sistema estomatognático.
- Obtener retención y sellado de la base protésica.
- Recuperar estética dental y facial, fonación, masticación en un 40%.
- Recuperar el plano oclusal y dimensión vertical.
- Obtener correcto enfilado dentario.
- Lograr axialización de fuerzas.

- Lograr estabilidad protésica.
- Lograr balance oclusal.
- Contribuir a la salud oral y general del paciente.

El uso prolongado de bifosfonatos puede suprimir la tasa de recambio ósea y, aunque también se inhibe la actividad osteoblástica, la continua mineralización puede dar lugar a la formación de un hueso duro pero frágil, con aspecto osteoporótico, que podría aumentar el riesgo de fracturas.

A nivel bucal, se pueden encontrar lesiones mucosas como ulceraciones debido al contacto directo del fármaco. Además, en los últimos 4 años se han publicado numerosos casos de osteonecrosis, principalmente a nivel mandibular, aunque pueden aparecer también en el maxilar. Clínicamente se caracterizan por áreas de hueso expuesto de color blanco-amarillento con bordes lisos o rugosos.

La mayoría de las osteonecrosis relacionadas con bisfosfonatos ocurre tras una extracción dental u otro tipo de cirugía dentoalveolar, no obstante, también existen casos ocurridos de manera espontánea. La principal teoría explica este cuadro debido al cese del remodelado por inhibición de los osteoclastos, por lo que el hueso no es capaz de reparar, ni siquiera, las microfracturas que se producen de forma diaria en todo el esqueleto (Romo Ormazábal et al., 2013).

2.6. CONSIDERACIONES EN LA INDICACIÓN DE PRÓTESIS REMOVIBLE PARA EL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS

2.6.1. Rol del odontólogo general en pacientes en tratamiento con bifosfonatos

El odontólogo toma vital importancia en un paciente que será, o está siendo tratado con bifosfonatos, tanto antes como durante el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, al paciente se le debe realizar un examen bucal completo con el fin de eliminar todos los focos infecciosos y prevenir la necesidad de intervención futura. Se deben realizar en este momento todos los tratamientos dentales y periodontales necesarios. La colocación de implantes no está aconsejada en este momento, ya que se considera un factor de riesgo de osteonecrosis una vez iniciado el tratamiento con bifosfonatos (Romo Ormazábal et al., 2013).

Si el paciente no requiere procedimientos invasivos, el tratamiento con bisfosfonatos no debe retrasarse. Sin embargo, si se va a realizar cualquier tratamiento invasivo se debe posponer el inicio de la terapia un mes para permitir que el hueso cicatrice correctamente. En este momento se prefiere hacer las exodoncias de las piezas con mal pronóstico, antes de que presenten sintomatología o infección una vez iniciado el tratamiento con bifosfonatos (Romo Ormazábal et al., 2013).

Durante el tratamiento, se deben realizar revisiones periódicas cada 3-4 meses con la finalidad de descartar la aparición de osteonecrosis. Además, se recomiendan medidas profilácticas como fluoraciones, el uso de colutorios con clorhexidina, limpiezas cuidadosas y una higiene bucal exhaustiva por parte del paciente. Se debe realizar precozmente cualquier tratamiento para evitar infecciones y extracciones; siempre es preferible la endodoncia y la amputación coronal a la extracción. Solo deben extraerse los dientes con movilidad grado 3 o superior o aquellos asociados a abscesos, siempre con la cobertura antibiótica adecuada (Romo Ormazábal et al., 2013).

Debe evitarse cualquier cirugía y, de no ser posible, debe ser de la forma más atraumática posible, con medidas estrictas de asepsia para conseguir una cicatrización por primera intención. En caso de colocación de prótesis es aconsejable realizarlas con una correcta adaptación (Romo Ormazábal et al., 2013).

Todo procedimiento invasivo que se realice en el paciente, ya sea antes o una vez iniciado el tratamiento con bifosfonatos, debe realizarse bajo terapia antibiótica (Romo Ormazábal et al., 2013).

2.6.2. Manejo odontológico del paciente con ONM

1. Interconsulta con un cirujano oral u oncólogo.
2. Manejo no quirúrgico: para prevenir futuras injurias óseas se debe realizar un mínimo desbridamiento óseo, solo para reducir bordes filosos que puedan traumatizar los tejidos blandos adyacentes.
3. Utilizar un aparato que cubra la exposición ósea.
4. Solo en caso de sospecha de metástasis, se deben tomar biopsias.
5. Terapia antibiótica, cuyo propósito es prevenir infección secundaria de tejidos blandos y el desarrollo de osteomielitis. Estudios histopatológicos han demostrado la presencia de *Actinomyces* en contacto con el tejido óseo vital remanente en las osteomielitis en pacientes tratados con bifosfonatos.

Es interesante observar que el aumento en el número de osteoclastos y la evidencia histológica de su actividad se encuentran en pacientes tratados con fármacos empleados para inhibir la función osteoclástica e inducen apoptosis en éstos. En este contexto, modelos previos de interacción entre osteoblastos, citoquinas y bacterias en la inducción de los mecanismos osteolíticos podrían explicar estos sucesos.

6. Los pacientes pueden utilizar sus prótesis, previamente ajustadas.
7. Controles periódicos.

(Romo Ormazábal et al., 2013).

2.6.3. Esquema de medicamentos a utilizar según el caso de ONM

- Amoxicilina 500 mg: 4 veces al día inicialmente y 2 veces al día para mantención.
- Alérgicos a la penicilina:
 - Clindamicina 150 a 300 mg 4 veces al día.
 - Vibramicina 100 mg una vez al día.
 - Eritromicina etilsuccinato 400 mg 3 veces al día.
 - Antifúngicos:
 - Nistatina suspensión oral 5-15 mL 4 veces al día o 100,000 IU/mL.
 - Clotrimazol 10 mg × 5 días.
 - Fluconazol 200 mg iniciales, luego 100 mg una vez al día.
 - Antivirales:
 - Aciclovir 400 mg 2 veces al día.
 - Valaciclovir 500 mg a 2 g 2 veces al día.

(Romo Ormazábal et al., 2013).

2.6.4. Potenciales medidas preventivas previas a la iniciación de la terapia con BF endovenosa

1. Evitar cualquier procedimiento electivo en los maxilares que implique reparación ósea.
2. Examen dental clínico y radiográfico previo.
3. Si la terapia con BF puede ser demorada, sin complicaciones esqueléticas relacionadas, deberían ser extraídos todos los dientes con mal pronóstico y realizar todas las cirugías orales necesarias previo al inicio de la terapia.
4. Rehabilitación del resto de los dientes.
5. Control de caries y enfermedad periodontal.
6. Ajuste de las prótesis removibles.
7. Enseñanza del autocuidado en salud bucal.

2.6.5. Tratamiento dental para pacientes que actualmente reciben terapia con BF

1. Mantener excelente higiene oral, para reducir el riesgo de caries y enfermedad periodontal.
2. Revisar y ajustar periódicamente las prótesis removibles.
3. Realizar profilaxis de rutina, evitando el daño de tejidos blandos.
4. Terapia endodóntica es preferible a las exodoncias, aún cuando estas piezas no sean posibles de restaurar.
5. Manejo conservador de las infecciones odontogénicas, con endodoncias o mínimos procedimientos quirúrgicos.

(Romo Ormazábal et al., 2013).

2.7. Problema de Investigación

La pérdida prematura de los dientes se está convirtiendo en un problema cada vez más presente. Las caries y las enfermedades periodontales son las principales causas de la pérdida de dientes. Así, la pérdida total de la dentadura se transforma en un fenómeno bastante generalizado que afecta sobre todo a las personas mayores. Alrededor del 30% de la población mundial en edades entre los 65 y los 74 años no tiene dientes naturales (Espinosa y Cristina, 2018).

Debido a esto, actualmente existen muchas maneras de sustituir dientes perdidos que se pueden realizar mediante prótesis parcial y total removible. Este tipo de prótesis cuando es bien planeada y ejecutada proporciona función, estética, y durabilidad aceptable (Espinosa y Cristina, 2018).

Desafortunadamente, estas cualidades logradas por las prótesis removibles se han visto mermadas en el territorio maxilar con la aparición de enfermedades óseas.

Los bifosfonatos son fármacos que se utilizan en estos pacientes y su capacidad inhibitoria en la reabsorción ósea osteoclástica y estimulación de la apoptosis de las células tumorales y osteoclastos implica una reducción de las complicaciones secundarias a las metástasis óseas, tales como las fracturas patológicas, hipercalcemia, compresiones medulares y dolor, lo que mejora la calidad de vida del paciente (Coello Suanzes, 2014).

Entre los efectos adversos descritos por Marx (2003) y Ruggiero (2004) destaca la osteonecrosis de los maxilares (ONM), secundaria a su administración oral o intravenosa y que se manifiesta con mayor prevalencia en la mandíbula, quedando hueso expuesto y sin cicatrizar después de una intervención dental o de forma espontánea (Coello Suanzes, 2014).

Para el odontólogo esto se transforma en un desafío, debido a la reiterada prescripción de bifosfonatos e incidencia de osteonecrosis en los últimos años, lo que hace necesario conocer y tener las consideraciones respectivas con estos pacientes a la hora de rehabilitar pacientes edéntulos con prótesis parcial o total; y a ello hay que agregar que en el presente el profesional posee muy poca información en relación al tema, ya que no hay muchos estudios que garanticen bajo qué circunstancias y estado del tratamiento se puede indicar el uso de prótesis.

Además, al no haber consensos sobre los tipos de tratamientos a realizar, se genera una interrogante enorme donde da lugar a que se ejecuten acciones desiguales en cada individuo, muchas veces sin encontrar solución al problema en su totalidad.

Por último, es preciso enfatizar en la poca disponibilidad de información tanto para docencia de pregrado como para el odontólogo general, que al salir al campo laboral debe enfrentar casos de

pacientes con múltiples enfermedades. Y este asunto no es menor debido a que el conocimiento con un apropiado plan de acción hace la diferencia en el entorno odontológico, en el bienestar y calidad de vida del paciente.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las recomendaciones para rehabilitar en base a prótesis removible en pacientes que están o han estado bajo tratamiento farmacológico con bifosfonatos?

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- Realizar una revisión sistemática de tipo exploratoria sobre recomendaciones para el tratamiento de prótesis removible en pacientes que estén o hayan sido sometidos a tratamiento farmacológico con bifosfonato.

4.2. Objetivos específicos

- Analizar por qué vía de administración ocurren más efectos adversos en los pacientes que estén sometidos a bifosfonatos.
- Indicar las complicaciones en pacientes que usan prótesis removible, bajo tratamiento con bifosfonatos.
- Identificar los tratamientos de las complicaciones, en pacientes que estén bajo tratamiento farmacológico de bifosfonato.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Diseño metodológico

Este estudio corresponde a una revisión sistemática de tipo exploratoria debido a que permite sintetizar la evidencia ya existente, incorporando diferentes diseños de estudio, intervenciones y medidas de impacto con el fin de generar nuevas líneas de investigación o proponer métodos de trabajo más adecuados para futuras investigaciones.

5.2. Muestra/Universo

El universo o población de esta revisión sistemática exploratoria son estudios clínicos en pacientes con deficiencias óseas y osteoporosis que estén bajo el tratamiento farmacológico con bifosfonatos.

La selección de la muestra hace alusión a los pacientes que presentaron complicaciones por la farmacología, tal es el caso de la osteonecrosis y que, además, eran portadores de prótesis removible.

5.3. Los criterios de inclusión fueron:

1. Tipo de estudio (estudio clínico, revisiones sistemáticas, revistas, literatura gris, en este caso, tesis).
2. Disponibilidad de texto completo.
3. Escrito en inglés y español.
4. Estudios sobre bifosfonatos y de prótesis removible.
5. Estudios que contengan el uso de prótesis removible.

5.4. Los criterios de exclusión fueron:

1. Informes sobre prótesis dentales fijas.
2. Tipos de estudios distintos de los mencionados anteriormente.
3. Patologías relacionadas a otros medicamentos que no sean bifosfonatos.
4. Patología ósea en animales.

5.5. Recolección de datos

Las búsquedas bibliográficas se realizaron de forma electrónica y manual en artículos y libros publicados desde el año 2005 al 2019.

La búsqueda es realizada por dos participantes independientes, con un método riguroso y explícito para la identificación, evaluación crítica y síntesis de la evidencia obtenida, de tal manera de disminuir los sesgos y que la búsqueda se realice de la manera más objetiva posible, con la colaboración de un tercero cuando haya dudas en algún artículo.

5.6. Variables

- Vía de administración de los bifosfonatos (orales/endovenosos).
 - **Definición:** Se define como la ruta de entrada por el cual se introduce un fármaco al organismo para producir sus efectos o sitio donde se coloca un compuesto farmacológico, el cual ejercerá una acción local o sistémica. La elección de la vía depende de las necesidades clínicas y de las circunstancias, es evaluada en función a la velocidad y eficiencia de como el fármaco actuará, los efectos adversos debidos al propio fármaco y al medio de administración que pueden verse afectados por el uso de la vía elegida (Romero, 2014).
- Tiempo de uso de los bifosfonatos.
 - **Definición:** Se define como el número de días que se debe usar este medicamento. Este periodo obedece al tiempo requerido para que el medicamento logre su efecto total (Ramos y Olivares, 2010).
- Dosis bajo indicación médica.
 - **Definición:** Se define como la cantidad de medicamento necesario para que éste logre su efecto, ya que al tomar menos de la dosis indicada, el medicamento no logrará su objetivo. Si por el contrario, se toma una dosis mayor de la indicada, podría provocar intoxicación. Por esto, va a depender de factores como la edad, peso e indicación médica según las características propias del paciente (Ramos y Olivares, 2010).
- Uso de prótesis dental removible (total o parcial, acrílica o metálica).
 - **Definición:** Es un tratamiento que se basa en un aparato externo y que servirá para sustituir la falta de piezas dentales y estructuras óseas atrofiadas por el paso del tiempo. Son aparatos bucales, portadores de dientes artificiales que restablecen funciones orales como la masticación, habla, etc. (Moya et al., 2019).
- Complicación oral en los maxilares tal como la osteonecrosis, según grados o estadios.

- **Definición:** La osteonecrosis es un efecto secundario al uso de bifosfonatos en que hay una exposición de hueso y su progresión se separa en 4 estadios o grados que van del 0 al III (Cardona et al., 2009).

5.7. Bases de datos consultadas

Las búsquedas electrónicas se realizaron en las bases de datos de *PubMed*, *Scielo*, *Medline*, *Google Academic*, *Cochrane library*, *Science Direct* y *LILACS*.

5.8. Descriptores

Los términos *MeSH* utilizados son los siguientes: *biphosphonate*, *osteonecrosis*, *removable prosthesis*, *biphosphonate associated osteonecrosis of the jaw*.

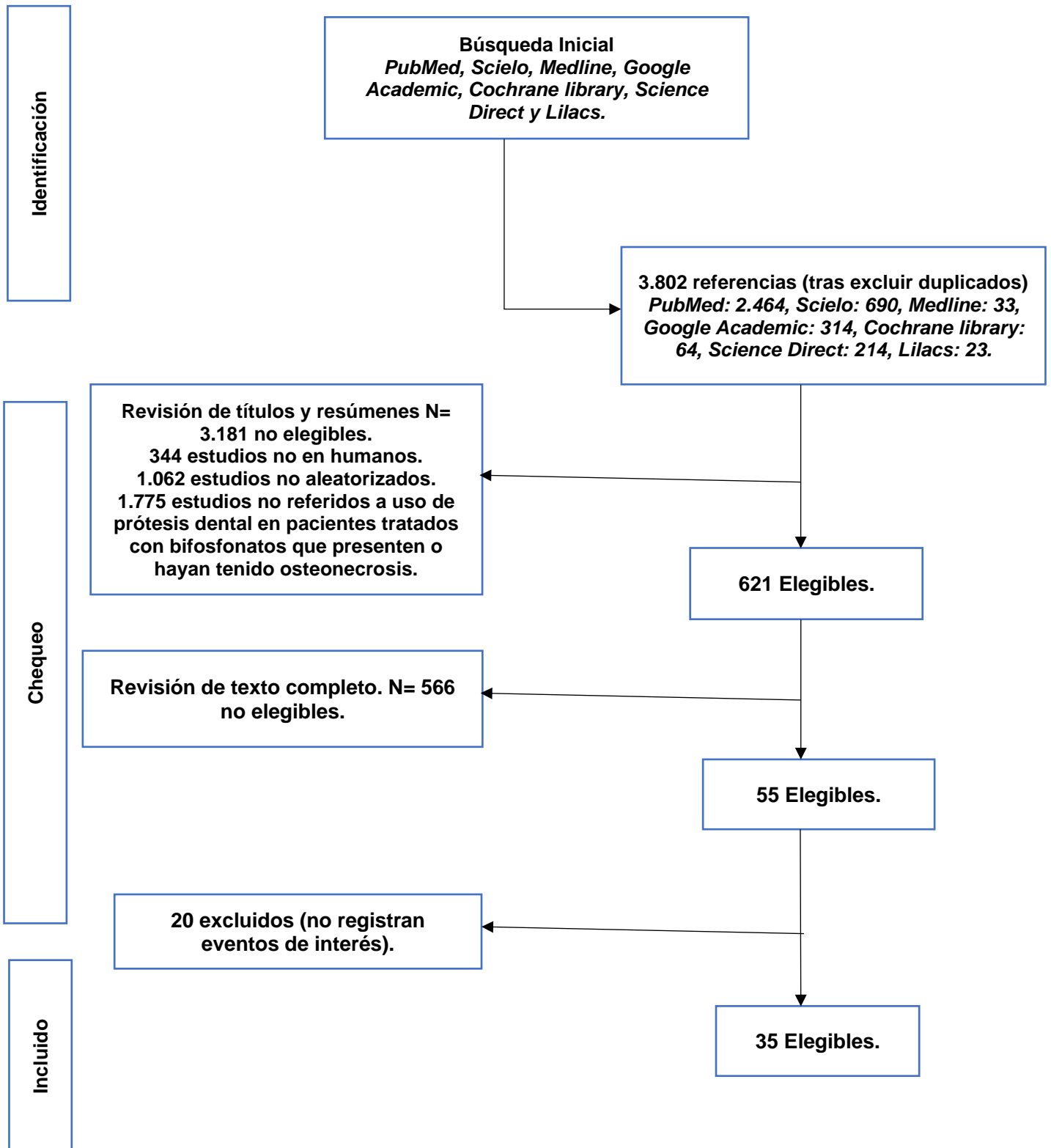
5.9. Estrategias de búsqueda

Las maniobras de búsqueda fueron las siguientes: "*Removable prosthesis AND osteonecrosis*", "*Removable prosthesis AND bisphosphonates*", "*Bisphosphonates AND osteonecrosis*", "*Osteonecrosis OR bisphosphonate associated of the jaw*."

5.10. Selección de artículos

La selección se realizó considerando criterios que van desde lo más general a lo más específico. Se comenzó desde los resultados combinados, cuyos criterios fueron: búsqueda de artículos filtrados a partir del título, resumen y artículos a texto completo evaluados para su elegibilidad. Posteriormente, se inspeccionaron los manuscritos, aplicando criterios de inclusión y excluyendo los que no tenían relación con el estudio. Para finalmente, obtener la cantidad de estudios incorporados en esta revisión sistemática (Tabla anexo 11-1).

Se incluyeron 35 publicaciones, de las cuales 13 estaban en inglés y 22 en español, que documentaban casos relacionados con bifosfonatos, osteonecrosis, osteonecrosis inducida por bifosfonatos en maxilares y prótesis removibles (Esquema PRISMA 5-1).



Esquema PRISMA 5-1: Criterios y números de selección de artículos.

5.11. Evaluación de la calidad de los estudios

Se escogieron algunos artículos claves, de los que se puede deducir que en general la calidad metodológica de éstos es moderada, como se resume en la tabla 5-1.

La mayoría de los estudios revelan información parcialmente suficiente o no cumplen con los criterios esenciales.

El conflicto de intereses no se informó en casi la totalidad de los estudios, el diseño del estudio se explicó incompletamente y la selección del participante fue mayoritariamente cumplido. Mientras que en el ocultamiento y cegamiento no fue cumplido; los métodos de recopilación de datos, resultados de la intervención y análisis, se esclarecieron relativamente bien, sin embargo, algunos estudios ocuparon los criterios correspondientes.

Estudio	Evaluación de calidad						
	Sin conflicto de intereses	Diseño de estudio apropiado	Selección de participante apropiado	Ocultamiento y cegamiento apropiados de la asignación	Métodos apropiados de recopilación de datos utilizados	Resultado atribuible a la intervención	Análisis apropiado
Niibe et al., 2015	?	+	++	++	++	++	++
Hernández Reyna y Aguilera Pérez, 2014	+	+	+	-	+	+	+
Jaimes et al., 2008	?	+	+	-	+	+	+
Barrientos Lezcano et al., 2007	?	++	++	-	++	++	++
Béjar y Félix, 2017	?	+	++	-	+	+	+

Tabla 5-1: Resumen de la evaluación de calidad de los estudios.

* Evaluación de la calidad: ++ = criterio cumplido; + = criterio parcialmente cumplido; - = criterio no cumplido; ? = poco claro a partir de la información proporcionada.

VI. RESULTADOS

Se recolectaron 3.802 artículos de bifosfonatos asociados con osteonecrosis de los maxilares alusivo al uso de prótesis removible. De los cuales fueron elegidos 35 publicaciones entre los años 2005 a 2019.

Según la evidencia recolectada la vía de administración que menos probabilidad tiene de generar ONMB es la vía oral (V/O). La principal razón de esto es por su baja biodisponibilidad que llega a ser menor a un 1% en comparación a la vía intravenosa (I/V) que ha llegado a tener un porcentaje alrededor de un 50% (Giribone y Catagnetto, 2013).

Por vía oral se encontraron datos de ONMB espontánea de 0,01 a 0,04%. El número en caso de realizar una extracción dental aumentó y llegó a un estimado entre 0,09% a 0,34% (Gráfico 6-1).

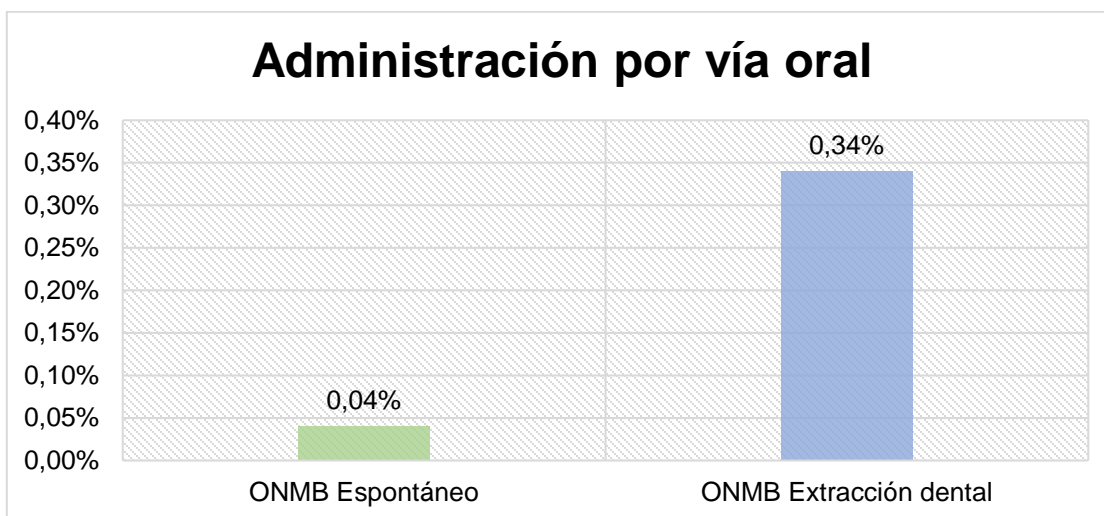


Gráfico 6-1: Porcentaje de riesgo de ONMB en pacientes con osteoporosis que consumen BF por vía oral. Datos extraídos del estudio de Giribone y Catagnetto, 2013.

Otros describen que al administrar los BF por V/O debe ser absorbido por el intestino delgado, del cual un 1 a un 10% del medicamento llegará al hueso, en cambio en la vía I/V la absorción del fármaco es de forma inmediata, por ende, entre un 30 a un 70% llegará directamente al hueso (Gráfico 6-2).

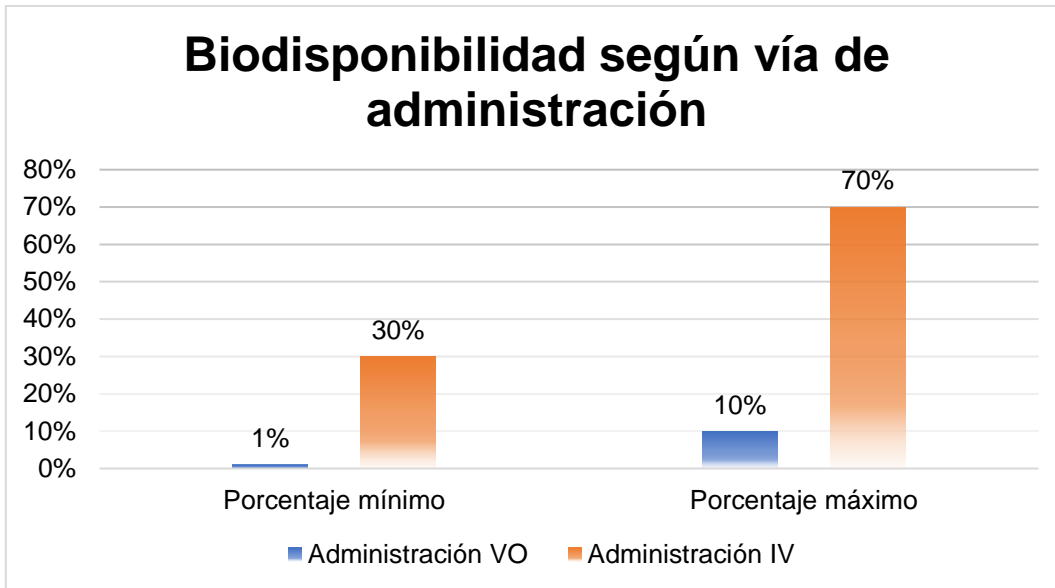


Gráfico 6-2: Porcentaje de biodisponibilidad, según vía de administración. Datos extraídos de rehabilitación integral en paciente adulto edéntulo parcial bajo tratamiento con bifosfonatos, 2018.

Entre el año 2003 y 2004 se han reportado aproximadamente una cantidad de 928 casos en total de osteonecrosis maxilar asociados al uso de bifosfonatos, donde el 93% fueron en pacientes que los usaban por vía intravenosa, mientras que el 7% restante fueron relacionados con bifosfonatos de uso oral (Gráfico 6-3).

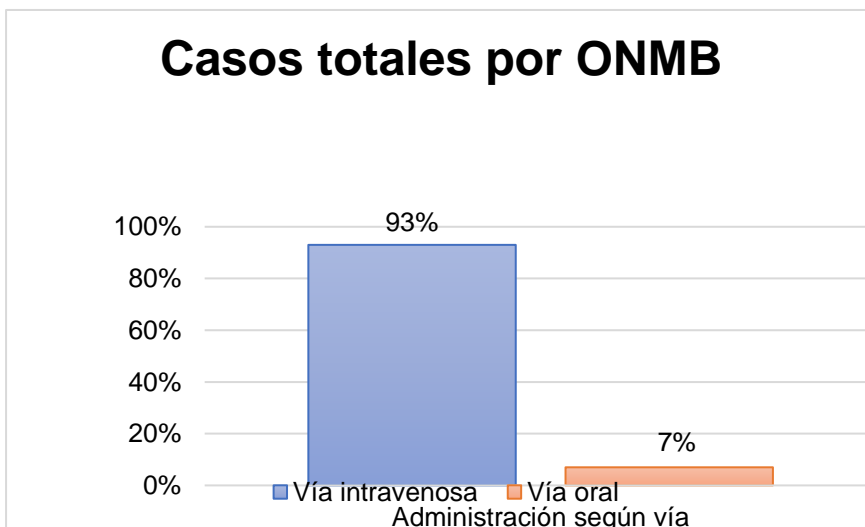


Gráfico 6-3: Porcentaje de casos con osteonecrosis maxilar, según vía de administración (Hernández Reyna, J. y Aguilera Pérez, J., 2014).

Los casos de desdentamiento total o parcial, en los huesos maxilares y en la mandíbula, han presentado patrones de reabsorción del reborde alveolar hasta hoy impredecibles, con relación a la cantidad y al tiempo en que se llevan a cabo. Últimamente, existe evidencia consistente que asociaría mayor cantidad y velocidad de reabsorción en pacientes que padecen osteoporosis.

Por regla general, el reborde del sitio edéntulo en el maxilar superior contiene más hueso esponjoso que un sitio en la mandíbula. Según estudios realizados por Von Wower, se encontró mayor reabsorción de reborde residual en el maxilar que en la mandíbula en grupos de mujeres con osteoporosis, probablemente debido a las características del hueso esponjoso del maxilar que en el hueso eminentemente cortical de la mandíbula.

Sin embargo, el *National Institute of Health, Osteoporosis and Related Bone Diseases* en el año 2009 publicó un documento al respecto que indica que las investigaciones muestran una vinculación entre osteoporosis y pérdida ósea en la mandíbula. Cuando el tejido óseo mandibular puede llegar a ser menos denso, se puede generar pérdida dentaria. La pérdida de dientes afecta, aproximadamente, a un tercio de los adultos de 65 y más años (Fernández et al., 2015).

Consecuentemente con el estudio de Woo et al. en que se demostró que la osteonecrosis es más frecuente en la mandíbula (65%) que en el maxilar (26%), también puede afectar simultáneamente a ambos maxilares (9%) (Béjar y Félix, 2017).

Un estudio realizado por Niibe, K. et al. en el año 2015 llamado "*Osteonecrosis Of The Jaw In Patients With Dental Prosthesis Being Treated With Bisphosphonates Or Denosumab*". Presentaron un estudio de casos clínicos donde obtuvieron a 424 pacientes (hombres: 125; mujeres: 299) con una edad media de 64,8 años que buscaban tratamiento para problemas dentales, en el Departamento de Odontología y Cirugía Oral en *Keio University Hospital* desde junio de 2013 hasta mayo de 2014. Los cuales ya estaban bajo tratamiento con BF orales, intravenosos o denosumab; y para cuyo diagnóstico de la ONMB se usaron los criterios de la AAOMS. Se detectaron 21 casos que presentaron ONMB que corresponde a un 5% de la población seleccionada (424 pacientes). Cabe destacar que la ONMB solo se encontró en sujetos con tratamiento intravenoso o con denosumab (128 sujetos bajo estos tratamientos, muestra), lo cual da un 16,4% de presentar ONMB por vía I/V o denosumab.

Para examinar la relación entre el uso de prótesis dental y la aparición de ONMB los 128 sujetos se dividieron en: 1) Sin prótesis (n=60), 2) Prótesis removible (PR: n=34) y 3) Prótesis parcial fija (PPF: n= 34). La incidencia de ONMB en el grupo PR fue de 32,4% (11/34 sujetos), que es significativamente mayor que el grupo sin prótesis que es de un 8,3% (5/60 sujetos). En los 11 casos hallados, 7 de ellos presentaban una prótesis dental desajustada (Gráfico 6-4). Estos hallazgos

sugieren que el uso de prótesis removible es un factor de riesgo para la incidencia de ONMB intravenoso (Niibe et al., 2015).

De acuerdo a Fernández, E. et al. (2018) las prótesis removibles mal confeccionadas o desajustadas, debido al cumplimiento de su vida útil, en conjunción con torus palatino, torus mandibular y líneas milohioideas recubiertas con mucosa bucal muy delgada generan condiciones propicias para una potencial ONMB.

El trauma causado por presión o roce produce úlceras bucales, que al ser infectadas con biofilm, pueden transformarse en sitio de lesión de ONMB, sin exodoncias de por medio (Fernández et al., 2018).

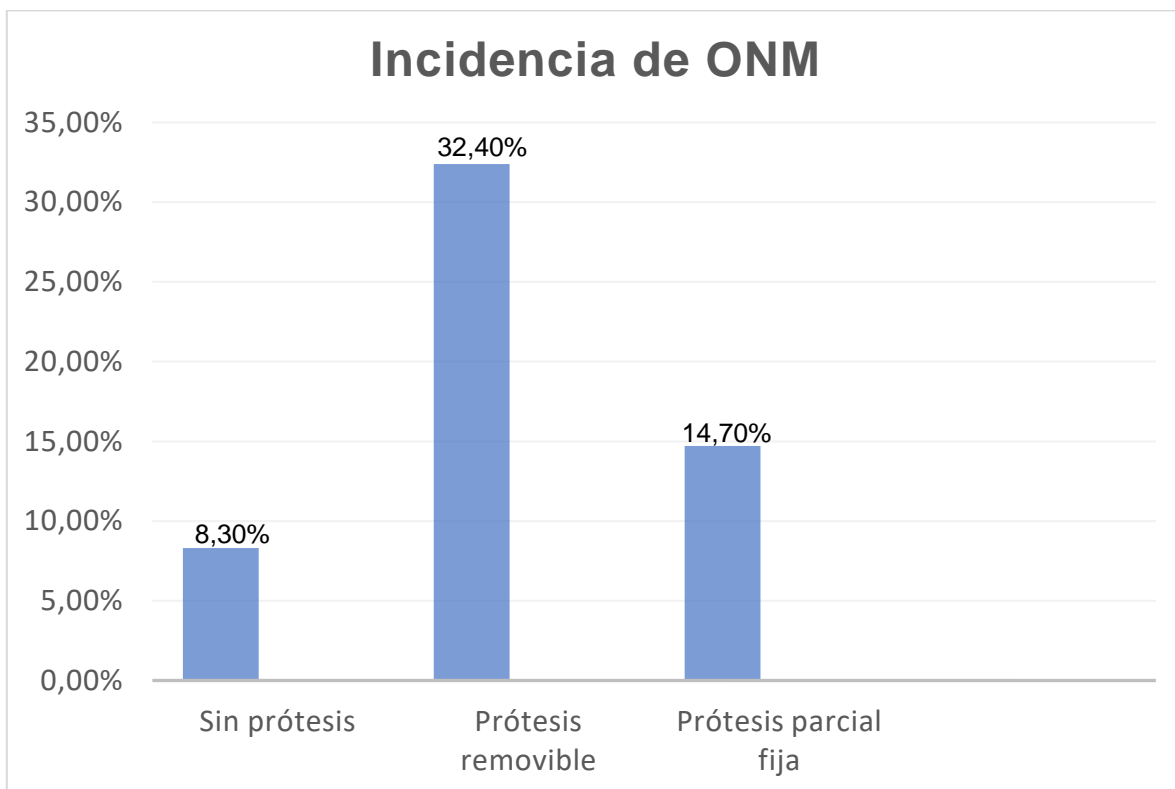


Gráfico 6-4: Incidencia de la relación entre el uso de prótesis dental y la aparición de ONMB. Datos extraídos del estudio de Niibe, K. et al., 2015.

Posterior a ello, los tratamientos más indicados para la ONMB dependerán del estadio que presente el paciente, esto según la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS por sus siglas inglés) como lo muestra en la tabla 6-1.

	Signos y Síntomas Clínicos	Tratamiento
Estadio 0	En riesgo. No hay evidencia clínica de necrosis ósea. Presenta síntomas, signos y/o hallazgos radiográficos inespecíficos.	No hay tratamiento indicado; educación e instrucción de higiene oral. Eliminación de cualquier causa inflamatoria dental.
Estadio 1	Exposición de hueso necrótico asintomático y sin signos de infección aguda.	Enjuague bucal (Clorhexidina al 0,12% por 3 veces al día). Educación, motivación e instrucción en higiene oral. Seguimiento clínico.
Estadio 2	Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y sin signos de infección.	Enjuague bucal (Clorhexidina al 0,12% por 3 veces al día). Tratamiento sistemático con antibióticos: <ul style="list-style-type: none"> • Penicilina: V-K 500mg/4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección es controlado. • Alérgicos a penicilina o no responden a esta: Doxiciclina 1 vez al día 100mg continuo o hasta que el dolor e infección es controlado. • Levofloxacino 500mg 1 vez al día durante la fase sintomática. • Azitromicina 500 1 vez al día durante la fase sintomática. • Educación e instrucción de higiene oral. No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición de hueso.
Estadio 3	Exposición de hueso necrótico, asociado a dolor, signos de infección, fistulas cutánea y evidencia clínica y/ o radiográfica de sequestro óseo u otra complicaciones (fracturas, etc).	Igual manejo que estadio 2. Es necesario una resección quirúrgica.

Tabla 6-1: Resumen de signos, síntomas y tratamiento según estadio. Recopilación de información de la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw 2014 Update."*

La prevención en pacientes que van a recibir bifosfonatos (especialmente i/v), de acuerdo a Barrientos et al., comienza con una inspección oral por el odontólogo antes del tratamiento y en el seguimiento (cada 3-4 meses); luego, educar al paciente en la importancia de una buena higiene oral y en la notificación de síntomas.

En el examen de prótesis dentales removibles, es preciso confirmar su ajuste, eliminar zonas de presión y decúbito en mucosa (Barrientos Lezcano et al., 2007).

Se presenta un cuadro comparativo de 5 estudios con autores, año, tipo de estudio, cantidad de pacientes evaluados, tipo de tratamiento rehabilitador, pacientes que presentaron ONM y tratamiento efectuado (tabla 6-2).

Autores/Año	País	Tipo de estudio	Cantidad de pacientes evaluados	Tipo de tratamiento rehabilitador	Pacientes con ONM	Tratamiento efectuado
Niibe et al., 2015	Japón	Estudio de casos	424 pacientes	Prótesis removible	21 pacientes	Bifosfonatos I/V
Hernández Reyna y Aguilera Pérez, 2014	México	Revisión de casos	928 pacientes	-	928 casos	Bifosfonatos I/V y V/O
Jaimes et al., 2008	Brasil	Estudio de casos	1.203 pacientes	Prótesis removible	152 casos	Bifosfonatos V/O y recesión quirúrgica
Barrientos Lezcano et al., 2007	España	Estudio de casos	3 pacientes	Prótesis removible	3 casos	Antibióticos + Cirugía
Béjar y Félix, 2017	México	Estudio de caso	1 paciente	Integral	0 casos	Exodoncia

Tabla 6-2: Cuadro comparativo de estudios realizados en pacientes con ONM (Niibe, K. et al., 2015; Hernández Reyna, J. y Aguilera Pérez, J., 2014; Jaimes, M. et al., 2008; Barrientos Lezcano et al., 2007; Béjar, C. R. y Félix, V. M. C., 2017).

VII. DISCUSIÓN

Los bifosfonatos fueron introducidos en la medicina a partir de la década de los 60', al descubrir que ayudaban a disminuir la disolución de los cristales óseos en el organismo, por lo cual son utilizados e implementados para el tratamiento de patologías óseas como la osteoporosis y la osteopenia, como también para el cáncer de mama, próstata y otras patologías relacionadas. Ya en el año 2003, Marx y Ruggiero fueron los primeros en asociar la osteonecrosis maxilar con los bifosfonatos.

La presencia de la ONM secundaria a bifosfonatos dependerá de la potencia y de la vía de administración. Afectando a la angiogénesis, cuyo origen está dado por la inhibición de la migración de las células endoteliales, dando como consecuencia la no formación de nuevos vasos sanguíneos, en donde se ven afectados por las frecuentes cargas masticatorias, comprometiendo la remodelación y regeneración ósea (Giribone y Catagnetto, 2013).

En la revisión de Béjar y Félix en el año 2017, refieren que Woo et al. en un estudio sobre 386 casos de ONM, pone de manifiesto que 65% de los casos se da solo en la mandíbula mientras que el 26% se da en el maxilar y 9% en ambos maxilares.

Los resultados han demostrado que la vía de administración intravenosa es la que presenta mayor incidencia de ONMB (Giribone y Catagnetto, 2013). Así lo evidencian los estudios de Niibe et al. en el año 2015, corroborando que alrededor del 32% de los sujetos presentaron ONMB por medio de la vía I.V. y además el uso de prótesis removible era un factor de riesgo para la incidencia de esta complicación.

No obstante, estudios como el de Espinosa y Cristina (2018) verifican que al inocular bifosfonatos de forma directa en el torrente sanguíneo, aumenta su biodisponibilidad, dicho de otro modo, se encuentra entre un 30% a un 70% de fármaco circundante en el organismo acentuando el riesgo e incidencia de ONMB.

En pacientes portadores de prótesis removibles mal ajustadas o que presenten una mala elaboración en conjunto a la presencia de torus palatino, torus mandibular y líneas milohioideas recubiertas con mucosa bucal muy delgada se generan condiciones ideales para una potencial manifestación de ONMB. Por lo demás, la presión o roce que producen sobre la mucosa oral pueden formar úlceras bucales que se convierten en una zona propicia para favorecer la ONMB sin la ejecución de exodoncias (Fernández et al., 2018).

Sin embargo, dentro de la literatura, no existe un protocolo específico para el tratamiento de la complicación de ONMB, autores como Romo Ormazábal, Díaz, Schulz Rosales y Torres Quintana (2013), solo recomiendan el ajuste de las prótesis removibles junto con un correcto autocuidado de la salud oral.

En tanto, autores como Dalaya et al. en el año 2015 enfatizan en que la prótesis removible tiene que permanecer estable en la cavidad oral y debe rebasarse cada cierto tiempo, ya que una inestabilidad en ella puede provocar daño en el epitelio y demandar mayor reabsorción del reborde residual (Dalaya et al., 2015).

En consecuencia de lo antes expuesto, las decisiones y acciones que se ejecuten con respecto al uso continuo de una prótesis, la fabricación de una prótesis nueva o la realización de cualquier procedimiento quirúrgico invasivo se basan en el juicio clínico del odontólogo en base a las condiciones que presente el paciente, su perfil médico y sus necesidades particulares (Marunick y Gordon, 2006).

La AAOMS en el año 2014 recomendó tratamientos para la ONM dependiendo de cada estadio que presenten los pacientes. Los tratamientos implementados para este tipo de complicaciones van desde instrucción de higiene oral y todo lo que conlleva el enfoque de prevención en el primer estadio, pasando por enjuagues de clorhexidina al 0,12%, antibioterapia y resección quirúrgica en el último estadio. Al considerar tanto el estadio como los signos, síntomas y tratamientos, este protocolo es uno de los más completos.

Para su diagnóstico clínico, es imprescindible que se establezca en todo paciente que esté o haya estado con algún tratamiento con bifosfonato vía oral y/o intravenoso, realizar un examen oral completo con el fin de eliminar todos los focos infecciosos y prevenir la necesidad de intervención futura.

VIII. CONCLUSIÓN

Con la recopilación de documentos disponibles en la literatura se puede concluir que la osteonecrosis en maxilares es una de las más grandes complicaciones a nivel oral a causa del tratamiento con bifosfonatos.

En virtud de los resultados y lo manifestado en los documentos científicos, se han descrito los mecanismos de acción y la administración de los bifosfonatos, que trae consigo efectos adversos, los cuales dependen de la potencia y la biodisponibilidad en que se encuentren en el organismo. Así mismo, los bifosfonatos administrados a través de la vía endovenosa son lo que tienen una mayor incidencia de producir ONM, dado que la concentración en el torrente sanguíneo es mayor y no son metabolizados de forma directa, debido a esto, la probabilidad de que su efecto adverso ocurra es mayor en comparación con la vía oral, ya que debe ser absorbida en el intestino perdiendo la mayor cantidad del fármaco.

Sin embargo, no se ha encontrado información de relevancia sobre las recomendaciones que se deben tener para optar a una correcta rehabilitación oral en base al uso de prótesis removible en pacientes que estén o han estado bajo tratamiento farmacológico con bifosfonatos. Por ende, se debe hacer hincapié en una etapa previa y posterior al uso de este fármaco en el cuidado de la prótesis removible para que no presente un mal ajuste y no genere roce o presión que provoque úlceras bucales sumado a aspectos anatómicos como exostosis de los maxilares y líneas milohioideas con poca mucosa oral que podrían generar osteonecrosis en los maxilares.

Afortunadamente, se han implementado diversos tratamientos para la osteonecrosis de los maxilares que dependerá del nivel de complejidad y de la manifestación en la región bucomaxilar, cuyo objetivo es la remisión de esta misma.

La literatura recomienda medidas básicas para el tratamiento de osteonecrosis, como lo son las medidas preventivas (instrucción de higiene, profilaxis, destartraje, etc), que dependerá según su estadio instaurado por la AAOMS que es de gran ayuda por su distinción de etapas y se implementó exclusivamente para pacientes con ONM pero a su vez, no relaciona ni considera un tratamiento que contenga el uso de prótesis removible para una rehabilitación oral integral.

Finalmente, es importante destacar que los estudios relacionados a bifosfonatos y osteonecrosis son variados, pero en base a prótesis removible en pacientes que están o han estado bajo los efectos de estos fármacos son insuficientes, por no decir nulos, cuyo discernimiento para el odontólogo es fundamental para abordar de forma más integral la rehabilitación oral y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

IX. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

Tras la línea de investigación efectuada, la lista de chequeo de calidad de los estudios y la insuficiente información relacionada al uso de prótesis removible y la manifestación de ONMB, es imperativo poder impulsar la realización de nuevos estudios respecto a casos clínicos en pacientes portadores de prótesis removible que presenten ONM por bifosfonatos y establecer un plan de tratamiento en estos pacientes. En el cual, se sugiere realizar una correcta adaptación de la prótesis removible con diferentes materiales, ya sea con acondicionamiento de tejidos, siliconas, acrílicos entre otros y ver las zonas de alivio para posteriormente observar si las lesiones por ONMB tienden a un agravamiento de la lesión, un mantenimiento de ésta o a una recuperación de la misma y así establecer un protocolo para pacientes con prótesis removibles tratados con bifosfonatos que presenten ONM.

X. BIBLIOGRAFÍA

- Aiex, L. S., Jimenez, M. V. J. y Milena, A. P. (2015). Osteonecrose mandibular relacionada com bifosfonatos orais em paciente idosa polimedicada. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 10(36). [https://doi.org/10.5712/rbmfc10\(36\)748](https://doi.org/10.5712/rbmfc10(36)748)
- Anguiano, J. L. C., Alvarado, J. C. R., Gayosso, N. V. L., Pancardo, D. C. T. (2018). *Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): Revisión de la literatura y análisis de ocho casos*. 10.
- Barba-Recreo, P., Del Castillo Pardo de Vera, J. L., García-Arranz, M., Yébenes, L. y Burgueño, M. (2014). Zoledronic acid – Related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(6), 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.11.005>
- Barrientos Lezcano, F. J., Peral Cagigal, B., la Peña Varela, G. de, Sánchez Cuéllar, L. A., García Cantera, J. M., Serrat Soto, A. y Verrier Hernández, A. (2007). Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: Prevención y actitud terapéutica. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 29(5). <https://doi.org/10.4321/S1130-05582007000500002>
- Beech, N. M., Porceddu, S. y Batstone, M. D. (2017). Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis: Dental extractions and osteoradionecrosis. *Head & Neck*, 39(1), 128-132. <https://doi.org/10.1002/hed.24553>
- Béjar, C. R. y Félix, V. M. C. (2017). Protocolo clínico de pacientes con historia de uso de bifosfonatos. *Revista ADM*, 9.
- Berthold, R., Aragon Zanella, T. y Heitz, C. (2013). Maxillary osteoradionecrosis – review of published literature: Incidence, classification, risk factors, physiopathology and prevention. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 18(1). <https://doi.org/10.5335/rfo.v18i1.2509>
- Beth-Tasdogan, N. H., Mayer, B., Hussein, H. y Zolk, O. (2017). Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2>
- Bocanegra-Pérez, S., Vicente-Barrero, M., Sosa-Henríquez, M., Gebaguer Blanco, A., Knezevic, M. y Castellano-Navarro, J. M. (2009). Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bisfosfonatos por vía oral: Exposición de tres casos clínicos relacionados con alendronato. *Revista médica de Chile*, 137(2). <https://doi.org/10.4067/S0034-98872009000200014>
- Cardona, F., Bagán, J.V., Sáinz, E., Figuerido, J., Giner, F., & Vidán, F.J.. (2009). Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Actualización y puesta al día. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(3), 423-437. Recuperado en 22 de junio de 2021, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000500012&lng=es&tlng=es.

- Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M. y Otto, S. (2018). Osteoradionecrosis of the jaws: Definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International Dental Journal*, 68(1), 22-30. <https://doi.org/10.1111/idj.12318>
- Coello-Suanzes, J. A. (2014). *Análisis de eficacia de un protocolo odontológico en la prevención de osteonecrosis maxilar secundaria al uso de ácido zoledrónico en pacientes oncológicos.* (Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidad de Sevilla). Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=44709>.
- Cortés-Motta, M. C. y Fernández-Grisales, R. (2016). Osteonecrosis de los maxilares: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *CES Odontología*, 65-77. <https://doi.org/10.21615/cesodon.29.2.7>
- Dalaya, M., Vijay, G., Agarwal, S., Ghadage, M. (2015). Prosthodontic Management of Patients Receiving Bisphosphonates Drugs. *Prosthodontics*, Vol 07 (05), 19-20.
- Diaz-Reverand, S. A., Naval-Gíaz, L., Muñoz-Guerra, M. F., Sastre-Pérez, J., Rodríguez-Campo, F. J. y Gil-Diez, J. L. (2018). Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: Análisis de 19 casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 40(3), 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2017.06.001>
- Duchnay, M., Tenenbaum, H., Wood, R., Raziee, H. R., Shah, P. S. y Azarpazhooh, A. (2015). Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in people receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011559>
- Espinosa, R. y Cristina, E. (2018). *Rehabilitación integral en paciente adulto edentulo parcial bajo tratamiento con bifosfonatos.* Recuperado de <https://repositorio.uide.edu.ec/handle/37000/2547>.
- Fernández, E., González, H., Castro, Á. y Lisboa, D. (2015). Osteología: Relevancia de conceptos médicos en el ámbito odontológico. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 8(1), 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.piro.2015.02.010>
- Fernández, N. P., Fresco, R. E. y Urizar, J. M. A. (s. f.). Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 5.
- Fernández, E., Padilla, P., Reyes Ch., Lisboa, D. (2018). Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. *Odontología Vital* 29:19-32.
- Galli, K. y Pelozo, S. (2017). *Órtesis y prótesis*. 13.
- Giribone, J. y Catagnetto, P. (2013). Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws: What the dentist must know today: guidelines and protocols. *Odontoestomatología*, 15(21), 45-58.
- Goodman, S.B. (2019). Osteonecrosis: Overview of new paradigms in the etiology and treatment. *Instr Course Lect.*, 69:103-110.

- Guía de atención en rehabilitación oral. (2013). [ebook] Bogotá: FACULTAD DE ODONTOLOGÍA SEDE BOGOTÁ, p.50. Available at: http://www.odontologia.unal.edu.co/docs/habilitacion/guia_atencion_rehabilitacion_oral_abril_2013.pdf [Accessed 19 Oct. 2019].
- Hernández Reyna, J. y Aguilera Perez, J. (2014). Perinatología y Reproducción Humana. Obtenido de Papel de los bifosfonatos en la osteonecrosis mandibular: www.elsevier.es/rprh
- Jaimes, M., Chaves Netto, H. D. de M., Olate, S., Chaves, M. das G. A. M. y Barbosa, J. R. de A. (2008). Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares: Consideraciones Sobre su Tratamiento. *International Journal of Morphology*, 26(3). <https://doi.org/10.4067/S0717-95022008000300028>
- Mallya, S. M. y Tetradis, S. (2018). Imaging of Radiation and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiologic Clinics of North America*, 56(1), 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.08.006>
- Martínez-Rodríguez, N., Rubio-Alonso, L. J., Leco-Berrocal, I., Barona-Dorado, C. y Martínez-González, J. M. (2015). Exodoncia en pacientes geriátricos con bifosfonatos. *Avances en Odontoestomatología*, 31(3), 173-179. <https://doi.org/10.4321/S0213-12852015000300007>
- Marunick, M. y Gordon, S. (2006). *Prosthetic treatment during active osteonecrosis related to radiation and bisphosphonate therapy: A clinical. The Journal of Prosthetic Dentistry*, 96 (1), 7–12. doi: 10.1016 / j.prosdent.2006.05.008
- Moya, M. P.; Marquardt, K.; Arellano, C.; Contreras, C. y González, C. (2019). Efectos de la prótesis dental en la función masticatoria de adultos mayores. *J. health med. sci.*, 5(1):41-50.
- Niibe, K., Ouchi, T., Iwasaki, R., Nakagawa, T. y Horie, N. (2015). Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *Journal of Prosthetic Research*, 59(1), 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2014.08.001>
- Osteonecrosis, 2006. Recuperado 2 de noviembre de 2019, de <https://medlineplus.gov/spanish/osteonecrosis.html>
- Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D. y Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69, 177-187. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>
- Pérez, J. M. R. (2018). *Relaciones metabólicas de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: Revisión*. (29), 12.
- Petrovic, I., Rosen, E. B., Matros, E., Huryn, J. M. y Shah, J. P. (2018). Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. *Journal of Surgical Oncology*, 117(8), 1729-1735. <https://doi.org/10.1002/jso.25075>

- Picardo, S. N., Rodríguez Genta, S. A. y Rey, E. (2015). Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 37(2), 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2013.05.001>
- Ramos, G. y Olivares G. (2010). *Uso racional de medicamentos: Una tarea de todos.* (p. 7). Chile: Ministerio de Salud de Chile.
- Reyes Ch. (2018). *Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: Conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general.* (29), 14.
- Rollason, V., Laverrière, A., MacDonald, L. C., Walsh, T., Tramèr, M. R. y Vogt-Ferrier, N. B. (2016). Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008455.pub2>
- Romero, C. (2014). *Diccionario del catálogo sectorial de productos farmacéuticos.* 3.
- Romo Ormazabal, F., Díaz, W., Schulz Rosales, R. y Torres-Quintana, M. A. (2013). Tópicos de odontología integral. *Universidad de Chile*. <https://doi.org/10.34720/33at-0852>.
- Sartori, P., Rajcovich, G., Taborda, N., Saleme Daza, M. C. y Nally, C. (2015). Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Revista Argentina de Radiología*, 79(1), 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2014.11.001>
- Shah, K. N., Racine, J., Jones, L. C. y Aaron, R. K. (2015). Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 8(3), 201-209. <https://doi.org/10.1007/s12178-015-9277-8>
- Silvestre-Donat, F. J. y Puente Sandoval, A. (2008). Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Avances en Odontostomatología*, 24(1). <https://doi.org/10.4321/S0213-12852008000100012>
- Troeltzsch, M., Probst, F., Troeltzsch, M., Ehrenfeld, M. y Otto, S. (2015). Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 113(3), 236-241. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2014.08.010>
- Torres, R. J. J. (2012). *Anatomía del sistema óseo*. Retrieved from <https://ebookcentral.proquest.com>
- Vidal, M. A. y Medina, C. (2011). *Seguridad de los bifosfonatos.* 18, 13.

